长效口服避孕药——复方18-甲基炔诺酮片对恒河猴月经周期期间卵巢功能的影响

THE INFLUENCE OF LONG-ACTING ORAL FEMALE CONTRACEPTIVE-NORGESTREL ON THE OVARIAN FUNCTION OF RHESUS MONKEY DURING MENSTRUAL CYCLE

国内在1969年把女用长效口服避孕药试用于临床。这类避孕药的主要成分为长效雌激素—乙炔雌二醇—3—环戊醚(Ethinylestradiol-3-cyclopentyl ether, EECPE)和高效孕激素（18—甲基炔诺酮Norgestrel或氯地孕酮Chlormadinone）。学者们对这类避孕药的避孕效果，对血压、肝功能及三大代谢的影响，对生殖功能和尿中生殖激素水平的影响进行了大量的研究。而这些研究多侧重于临床方面，未见关于此类药物对人类或灵长类动物外周血液中生殖激素水平影响的报道。因此，本研究使用雌性恒河猴（*Macaca mulatta*）作实验动物以观察长效口服避孕药——复方18—甲基炔诺酮片对雌猴月经周期期间血清雌二醇和孕酮浓度的影响，从而推断这种避孕药通过何种机制控制生育。

选用性成熟的、身体健康的、体重3.8—7.8公斤的、正在行经的雌性恒河猴15只，置于小笼内单个饲养观察。每天喂两次主食，自由饮水，并定时补充水果。将这些猴随机地分为两组：第一组7只为服药组，在其月经周期的第5天及第19天空腹给与长效口服避孕药——复方18—甲基炔诺酮片各一次，上午8—10时给药，所给剂量按每公斤体重1片计算，每片内含Norgestrel 0.48 mg，EECPE 0.12 mg（北京制药厂分装）。第二组8只为对照组，不服任何药物。自月经周期的第1天（包括该日）起，两组雌猴每隔两天空腹经隐静脉或正中静脉穿刺采血2 ml，采血在上午8—10时进行，直至月经周期结束时止。

另外又从猴群中选1只有明显阴道流血的成年健康雌猴，体重5公斤，小笼单独饲养。选猴的当天作为月经周期的第2天。该猴每天采一次静脉血（方法、时间同前），共两个周期。在第2周期（服药周期）的第5和第19天，各服一次避孕药（剂量和方法同前）。

经静脉穿刺获得的血液标本在4 °C自然凝固，在2000rpm离心，血清分离后贮存于—20°C以备RIA测定。

本文1984年2月6日收到。
参加本实验工作的还有徐景云、倪燕萍和张春贵同志，特致谢意。

血清雌二醇及孕酮的 RIA 测定见“上海畜牧兽医通讯，实验动物科学专辑”3(1)：24，1983。

月经周期中对照组和服药组雌猴的血清雌二醇和孕酮水平见表 1 及图 1。

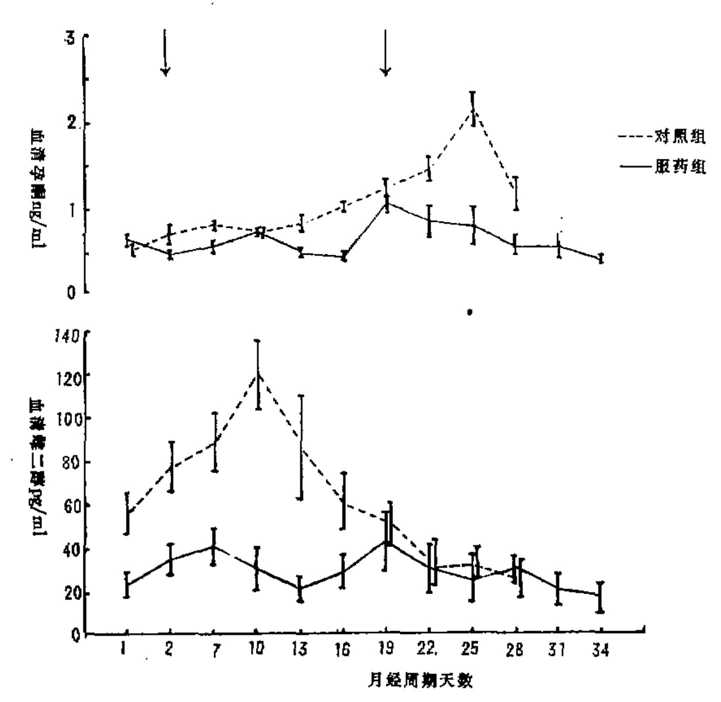


图 1　雌性恒河猴在正常月经周期(对照组，n＝8)和服药周期(服药组，n＝7)中血清雌二醇与孕酮水平(M±SD)。每 3 天采一次血液标本。箭头指示复方18—甲基炔诺酮给药日。垂直线表示标准差。

表 1　月经周期期间两组雌猴血清雌二醇(pg/ml)及孕酮(ng/ml)浓度

		滤泡期	黄体期
对照组	雌二醇	86±26*(54—120)，n＝8**(a)	30±17(23－59)，n＝8(b)
	孕　酮	0.83±0.39*(0.52－1.0)，n＝8**(e)	1.34±0.53(1.20－2.20)，n＝8(f)
服药组	雌二醇	40±12(22－42)，n＝7(c)	34±19(17－41)，n＝7(d)
	孕　酮	0.54±0.35(0.40－0.75)，n＝7(g)	0.63±0.20(0.30－0.81)，n＝7(h)

* 均值±SD，**观察动物数。

雌二醇：ab，$p<0.001$；cd，$p>0.05$；ac，$p<0.001$；bd，$p>0.05$.

孕　酮：ef，$p<0.05$；gh，$p>0.05$；eg，$p>0.05$；fh，$p<0.05$.

表 1 表明服药组雌猴滤泡期血清雌二醇水平极显著地被抑制，服药组与对照组雌猴黄体期血清孕酮浓度之间也存在着显著的差别。

图1描绘了两组动物在月经周期中血清雌二醇和孕酮水平的变化。服药组雌猴在整个月经周期中血清雌二醇含量都很低，波动于17—41pg/ml之间，血清孕酮水平也很低，多数在0.4—0.8ng/ml之间。

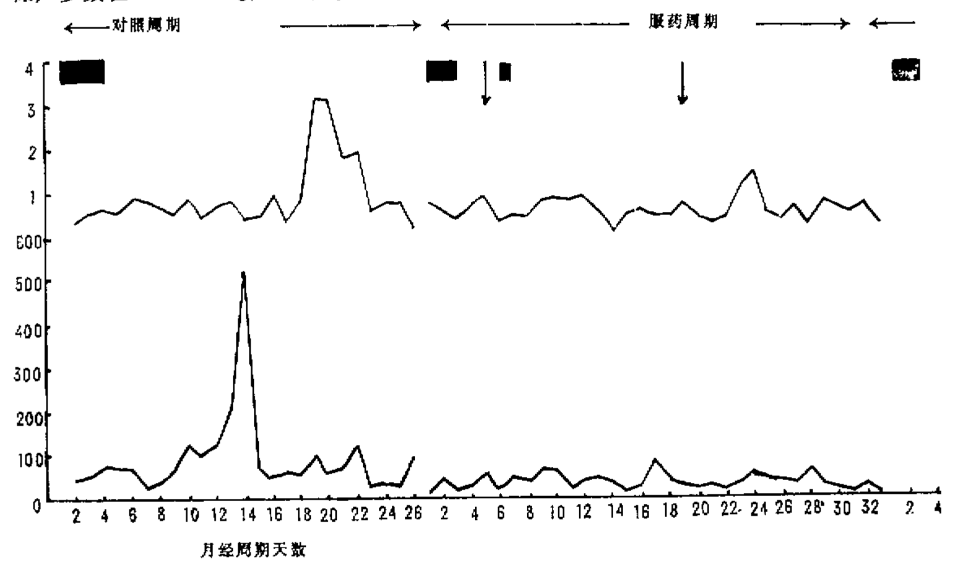


图2　复方18—甲基炔诺酮对一只雌猴月经周期中卵巢功能的影响。
每天采一次血液标本。箭头指示给药日，黑柱表示行经。

图2描绘了一只雌猴在其对照周期与服药周期中逐日的血清雌二醇与孕酮水平。根据激素图形，对照周期可判断为排卵周期，但在服药周期中由于血清雌二醇含量始终维持在基线水平上，周期中峰消失，血清孕酮含量始终在1ng/ml以下，因此提示该周期为无排卵周期。

从本研究的结果可以推断长效口服避孕药——复方18—甲基炔诺酮通过抑制雌猴体内雌激素峰的机制而抑制排卵。

*徐立根　**卢明义　练幼辉
（中国医学科学院医学生物学研究所）

*研究生　**导师